Lignes directrices concernant les critères d'homologation des médicaments multisources (génériques) en vue d'établir leur interchangeabilité[1]

Introduction 73

Glossaire 75

Première partie. Evaluation par les autorités de réglementation des médicaments multisources interchangeables 77
1. Généralités 77
2. Médicaments multisources et interchangeabilité 77
3. Données techniques à soumettre aux autorités chargées de l'évaluation 78
4. Informations relatives au produit et promotion 80
5. Collaboration entre organismes de réglementation pharmaceutique 80
6. Echange de comptes rendus d'évaluation 80

Deuxième partie. Etudes d'équivalence en vue de l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché 81
7. Démonstration de l'équivalence 81
8. Cas où des études d'équivalence ne sont pas nécessaires 81
9. Cas où des études d'équivalence sont nécessaires et type d'étude requis 82
   Etudes *in vivo* 82
   Etudes *in vitro* 83

Troisième partie. Epreuves d'équivalence 84
10. Etudes de bioéquivalence chez l'homme 87
    Sujets 87
    Conception 88
    Dosage des différents isomères des substances chirales 91
    Validation des méthodes d'analyse 91
    Echantillons de réserve 91
    Analyse statistique et critères d'acceptation 92
    Compte rendu des résultats 93
11. Etudes pharmacodynamiques 93
12. Essais cliniques 95
13. Dissolution *in vitro* 96

Quatrième partie. Epreuves de dissolution in vitro pour la mise au point et le contrôle de la qualité des produits 96

[1] *Comité OMS d'experts des spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques. Trente-quatrième rapport.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1996 (OMS, Série de Rapports techniques, N° 863).

Cinquième partie. Différences de biodisponibilité importantes du point de vue clinique conduisant au refus d'homologation du produit 98

Sixième partie. Etudes nécessaires en cas de modification des conditions de fabrication après la mise sur le marché 99

Septième partie. Choix du médicament de référence 99

Auteurs 99

Références 101

Appendice 1
Exemples de réglementations nationales pour les études d'équivalence *in vivo* de médicaments figurant sur la Liste modèle des médicaments essentiels de l'OMS (Canada, Allemagne et Etats-Unis d'Amérique, décembre 1994) 102

Appendice 2
Explication des symboles employés dans la conception des études de bioéquivalence chez l'homme et de quelques abréviations couramment utilisées en pharmacocinétique 115

Appendice 3
Aspects techniques des statistiques en matière de bioéquivalence 117

Introduction

Les médicaments multisources (génériques) doivent satisfaire aux mêmes normes de qualité, d'efficacité et de sécurité que le produit d'origine. En outre, il doit pouvoir être démontré, avec une certitude raisonnable, qu'ils sont cliniquement interchangeables avec les produits théoriquement équivalents présents sur le marché.

Pour certaines catégories de produits, notamment les préparations à usage parentéral de substances très solubles dans l'eau, le respect des bonnes pratiques de fabrication (BPF) et la vérification de la conformité aux normes pertinentes de la pharmacopée suffisent à assurer l'interchangeabilité. Mais pour d'autres produits, notamment beaucoup de préparations biologiques comme les vaccins, les sérums d'origine animale, les dérivés du sang et du plasma humain, ainsi que pour les produits de la biotechnologie, la notion d'interchangeabilité pose des problèmes complexes qui dépasseraient le cadre de ce texte. Ces produits sont donc exclus de l'étude ci-après. Par contre, l'équivalence thérapeutique de la plupart des médicaments présentés comme théoriquement équivalents (notamment la plupart des préparations solides destinées à la voie orale) peut et doit être démontrée, et

les résultats de cette évaluation doivent figurer dans la documentation accompagnant la demande d'autorisation de mise sur le marché.

Lors de la Conférence internationale des autorités de réglementation pharmaceutique (ICDRA) qui s'est tenue à Ottawa (Canada) en 1991, ainsi qu'à la réunion de La Haye (Pays-Bas) en 1994, les responsables de la réglementation ont appuyé une proposition selon laquelle l'OMS devrait élaborer des normes et des règles mondiales pour l'évaluation par les autorités de réglementation, l'autorisation de mise sur le marché et le contrôle de la qualité des médicaments multisources interchangeables (génériques). Conformément à ces suggestions, l'OMS a organisé en 1993 et 1994 à Genève trois consultations à l'issue desquelles les présentes lignes directrices ont été rédigées. Ont participé à ces consultations des représentants des autorités de réglementation pharmaceutique, des établissements d'enseignement et de l'industrie, y compris des fabricants de médicaments génériques.

L'objectif de ces lignes directrices n'est pas seulement de fournir une aide technique aux autorités nationales de réglementation et aux fabricants sur la façon d'assurer l'interchangeabilité, mais aussi de faire prendre conscience qu'en cas de non-interchangeabilité, la santé et la sécurité des patients peuvent parfois être mises en péril. Ce danger a été souligné récemment dans une déclaration conjointe du Programme OMS de lutte contre la tuberculose et de l'Union internationale contre la Tuberculose et les Maladies pulmonaires. Il y est dit notamment que «d'étude d'associations en proportions fixes contenant de la rifampicine a montré que, dans certaines d'entre elles, la rifampicine était peu absorbée ou n'était pas absorbée du tout». La biodisponibilité des associations en proportions fixes contenant de la rifampicine doit donc être démontrée.

Les pays qui possèdent des services de réglementation pharmaceutique bien développés exigent maintenant de façon systématique que la biodisponibilité de la très grande majorité des préparations solides destinées à la voie orale, y compris celles qui figurent sur la Liste modèle des médicaments essentiels de l'OMS, soit démontrée. L'OMS aidera les petits organismes de réglementation, auxquels ces lignes directrices sont principalement destinées, à établir leurs politiques et leurs priorités – tant en ce qui concerne les produits fabriqués localement que les produits importés – en compilant et en tenant à jour une liste de préparations ayant donné lieu à des incidents révélateurs d'une absence d'équivalence clinique. Elle s'efforcera aussi d'encourager l'élaboration d'une base technique pour assurer l'interchangeabilité des médicaments multisources dans un contexte national et international en proposant l'établissement de substances internationales de référence destinées à servir d'étalons pour les épreuves de bioéquivalence.

Les présentes lignes directrices s'appliquent à la mise sur le marché de médicaments annoncés comme thérapeutiquement équivalents et par conséquent interchangeables, bien qu'ils soient produits par différents

fabricants (médicaments génériques). Elles devront être interprétées et appliquées sans préjudice des obligations résultant des accords internationaux en vigueur sur les aspects commerciaux des droits de propriété intellectuelle (*1*).

Glossaire

Les définitions ci-après s'appliquent dans le contexte des présentes lignes directrices. Ces termes peuvent avoir des significations différentes dans d'autres contextes.

biodisponibilité
Vitesse et taux de libération du principe actif d'une préparation pharmaceutique, déterminés par sa courbe de concentration dans la circulation générale en fonction du temps ou par son excrétion dans l'urine.

bioéquivalence
Deux médicaments sont bioéquivalents s'ils sont équivalents du point de vue pharmaceutique et si leur biodisponibilité (vitesse et taux de libération), après administration de la même dose molaire, est suffisamment voisine pour que l'on puisse s'attendre à des effets essentiellement identiques.

équivalence pharmaceutique
Des médicaments sont pharmaceutiquement équivalents s'ils contiennent la même quantité du ou des même(s) principe(s) actif(s) sous la même forme galénique, s'ils satisfont à des normes identiques ou comparables et s'ils sont destinés à être administrés par la même voie. Toutefois, l'équivalence pharmaceutique n'implique pas nécessairement l'équivalence thérapeutique, car des différences dans les excipients et/ou dans le procédé de fabrication peuvent entraîner des différences de comportement du produit.

équivalence thérapeutique
Deux médicaments sont thérapeutiquement équivalents s'ils sont pharmaceutiquement équivalents et si les résultats d'études appropriées (études de bioéquivalence, études pharmacodynamiques, cliniques ou *in vitro*) montrent qu'après administration de la même dose molaire, leurs effets, tant en ce qui concerne l'efficacité que la sécurité, seront essentiellement les mêmes.

forme galénique
Forme sous laquelle se présente le médicament terminé, par exemple: comprimés, gélules, solution alcoolique buvable, solution injectable, suppositoires.

médicament générique

Le terme «médicament générique» peut avoir des significations sensiblement différentes selon le contexte. C'est pourquoi on s'est efforcé de l'utiliser le moins possible dans le présent document et de le remplacer par le terme «médicament multisources» (voir définition ci-après). Les médicaments génériques peuvent être commercialisés, soit sous la dénomination commune officielle, soit sous un nouveau nom de marque (spécialité). Les formes galéniques sous lesquelles ils se présentent et/ou le dosage peuvent être différents de ceux du médicament d'origine (médicament innovant). Toutefois, lorsque le terme «médicament générique» est utilisé dans le présent document, il désigne un médicament généralement destiné à être interchangeable avec le médicament innovant, fabriqué le plus souvent sans licence du fabricant de ce dernier, et commercialisé après l'expiration du brevet ou des autres droits d'exclusivité.

médicament innovant

En général, le médicament innovant est celui qui a bénéficié de la première autorisation de mise sur le marché (normalement un médicament breveté) sur la base de la documentation présentée pour établir son efficacité, son innocuité et sa qualité (conformément aux normes en vigueur à l'époque). Dans le cas des médicaments commercialisés depuis de nombreuses années, il n'est pas toujours possible d'identifier un produit innovant.

médicament interchangeable

Un médicament est dit interchangeable lorsqu'il est thérapeutiquement équivalent à un médicament de référence.

médicament multisources

Les médicaments multisources sont des médicaments équivalents du point de vue pharmaceutique, mais pas nécessairement du point de vue thérapeutique. Les médicaments multisources qui sont thérapeutiquement équivalents sont interchangeables.

médicament de référence

Un médicament de référence est un médicament avec lequel le nouveau produit est censé être interchangeable dans la pratique clinique. Normalement, le médicament de référence sera le médicament innovant, dont l'efficacité, l'innocuité et la qualité ont été établies. Lorsque le médicament innovant n'est pas disponible, le produit occupant la première place sur le marché peut être utilisé comme médicament de référence à condition que sa commercialisation ait été autorisée et que son efficacité, son innocuité et sa qualité aient été établies avec documents à l'appui.

Première partie. Evaluation par les autorités de réglementation des médicaments multisources interchangeables

1. Généralités

Les autorités sanitaires nationales (organisme national de réglementation pharmaceutique) doivent s'assurer, d'une part, que tous les médicaments soumis à leur contrôle sont conformes à des normes acceptables de qualité, d'innocuité et d'efficacité, et d'autre part, que les bonnes pratiques de fabrication sont respectées dans tous les locaux et lors de toutes les opérations de fabrication, de stockage et de distribution de ces produits afin de garantir que ceux-ci resteront conformes aux normes jusqu'au moment où ils seront délivrés au consommateur.

Ces objectifs ne peuvent être atteints que s'il existe un système obligatoire d'autorisation de mise sur le marché des médicaments et d'agrément des fabricants, importateurs et distributeurs, et si les ressources suffisantes sont prévues pour la mise en œuvre de ce système. Ces tâches sont particulièrement lourdes pour les autorités de pays aux ressources limitées. Pour assurer la qualité des matières premières et des médicaments importés, elles doivent pouvoir compter sur des informations indépendantes, fiables et faisant autorité de la part des autorités de réglementation du pays exportateur. Le meilleur moyen d'obtenir ces informations, y compris des renseignements sur le statut réglementaire des produits importés et sur le respect des BPF par le fabricant (*2*) est d'avoir recours au Système OMS de certification de la qualité des produits pharmaceutiques entrant dans le commerce international (voir pages 212–235), qui constitue un outil de communication entre les autorités de réglementation des pays importateurs et exportateurs (voir les résolutions WHA41.16 et WHA45.26 de l'Assemblée mondiale de la Santé).

Les fonctions et responsabilités essentielles d'un organisme de réglementation pharmaceutique ont été précisées plus en détail par l'OMS dans les Principes directeurs à l'intention des petits organismes nationaux de réglementation pharmaceutique (*3, 4*).

2. Médicaments multisources et interchangeabilité

Les contraintes économiques favorisent souvent l'utilisation de médicaments génériques. Dans certains cas, ces contraintes peuvent amener les centrales d'approvisionnement à acheter sous contrat des produits génériques avant qu'ils n'aient été homologués par l'autorité de réglementation pharmaceutique compétente. Toutefois, aucun médicament, y compris les médicaments génériques, ne devrait être utilisé dans un pays avant d'avoir été approuvé par l'autorité compétente. De même, les médicaments destinés exclusivement à l'exportation devraient être soumis par l'autorité de réglementation

du pays exportateur aux mêmes contrôles et aux mêmes exigences concernant la qualité, l'innocuité et l'efficacité que les produits destinés au marché intérieur.

Les produits pharmaceutiques théoriquement équivalents et interchangeables (génériques) doivent contenir les mêmes principes actifs, à la même dose et sous la même forme galénique et doivent satisfaire aux normes de la pharmacopée. Toutefois, ils ne sont généralement pas identiques et dans certains cas leur équivalence clinique peut être sujette à caution. Si les différences de couleur, de forme et de goût sont évidentes et parfois déconcertantes pour le patient, elles sont souvent sans incidence sur l'efficacité du produit. Par contre, des différences dans le potentiel allergène dues à l'utilisation d'excipients différents ou des différences de stabilité et de biodisponibilité peuvent avoir des conséquences cliniques importantes. Par conséquent, les autorités de réglementation doivent considérer non seulement la qualité, l'efficacité et l'innocuité de ces produits, mais aussi leur interchangeabilité. Ce concept d'interchangeabilité s'applique non seulement à la forme galénique, mais aussi au mode d'emploi et même aux spécifications de conditionnement, lorsque celles-ci ont une incidence cruciale sur la stabilité et la durée de conservation.

Les autorités de réglementation doivent donc exiger que la documentation relative à un médicament générique réponde à trois séries de critères concernant:

— la fabrication (BPF) et le contrôle de la qualité;
— les caractéristiques du produit et l'étiquetage;
— l'équivalence thérapeutique (voir deuxième partie).

L'évaluation de l'équivalence devra normalement s'appuyer sur une étude *in vivo* à moins qu'il ne soit démontré qu'une telle étude n'est pas nécessaire pour le médicament en question. Les études *in vivo* peuvent être des études de bioéquivalence, des études de pharmacodynamique ou des essais cliniques comparatifs (voir sections 10-12). Dans certains cas, des études de dissolution *in vitro* peuvent donner une indication de l'équivalence (voir section 13). L'autorité de réglementation doit pouvoir donner des conseils aux fabricants locaux au sujet des médicaments qui risquent de poser des problèmes de biodisponibilité et pour lesquels des études *in vivo* sont donc demandées.

On trouvera à l'appendice 1 des exemples de réglementations nationales pour l'étude *in vivo* de produits figurant sur la Liste modèle des médicaments essentiels de l'OMS.

3. Données techniques à soumettre aux autorités chargées de l'évaluation

Dans le cas des médicaments dont les indications sont classiques et bien établies et les constituants bien connus, la documentation présentée à l'appui d'une demande d'autorisation de mise sur le marché et pour l'établissement d'une base de données informatisée doit contenir notamment les informations suivantes:

— nom du médicament;
— principe(s) actif(s) désigné(s) par leur dénomination commune internationale, avec indication de la source et description des méthodes de fabrication et de contrôle en cours de fabrication;
— forme galénique;
— voie d'administration;
— principale catégorie thérapeutique;
— formule quantitative complète avec sa justification et méthode de fabrication du produit fini, conformément aux BPF de l'OMS (*2*);
— spécifications de contrôle de qualité des matières premières, des produits intermédiaires et du produit fini, accompagnées des méthodes d'analyse validées correspondantes;
— résultats des analyses de lots, avec indication du numéro de lot, de la date de fabrication et, le cas échéant, des lots utilisés pour les études de bioéquivalence;
— indications, posologie, mode d'emploi;
— contre-indications, mises en garde, précautions d'emploi, interactions médicamenteuses;
— utilisation par les femmes enceintes et d'autres groupes particuliers de patients;
— effets indésirables;
— surdosage;
— données relatives à l'équivalence (études comparatives de biodisponibilité, de pharmacodynamique ou d'efficacité clinique et résultats d'essais comparatifs de dissolution *in vitro*);
— données de stabilité, durée de conservation proposée, conditions de stockage recommandées;
— conditionnement, emballage et étiquetage, y compris la notice d'information proposée;
— méthode de distribution proposée, par exemple: vente contrôlée (stupéfiants), vente sur ordonnance, vente en pharmacie, ou vente grand public;
— fabricant; situation concernant les autorisations de fabrication (date de l'inspection la plus récente, date de délivrance de la licence de fabrication et autorité émettrice);
— importateur/distributeur;

— statut réglementaire dans le pays exportateur et résumé de la documentation concernant l'évaluation par les autorités du pays exportateur, si elle est disponible; statut réglementaire dans d'autres pays.

S'il s'agit d'une nouvelle forme galénique destinée à modifier les conditions de délivrance du médicament dans l'organisme, par exemple des comprimés à libération continue, ou si une voie d'administration différente est proposée, une documentation appropriée, comprenant des études cliniques, devra normalement être fournie.

4. Informations relatives au produit et promotion

Les informations destinées aux prescripteurs et aux utilisateurs doivent être disponibles pour tous les médicaments génériques dont la commercialisation est autorisée. Ces informations doivent être approuvées dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché et être mises à jour en fonction de l'évolution des connaissances. Les textes et illustrations utilisés par la suite pour la promotion du produit devront être en accord avec les informations approuvées. Toutes les activités promotionnelles doivent respecter les critères éthiques de l'OMS applicables à la promotion des médicaments (voir la résolution WHA41.17 (1988) de l'Assemblée mondiale de la Santé).

5. Collaboration entre organismes de réglementation pharmaceutique

La collaboration bilatérale ou multilatérale entre organismes de réglementation pharmaceutique constitue un avantage pour les pays aux ressources limitées. Grâce au partage des responsabilités et au développement de la coopération, ceux-ci disposent d'un champ d'expertise plus large en matière d'évaluation. L'harmonisation des conditions d'homologation des médicaments génériques par les diverses autorités de réglementation pharmaceutique peut accélérer le processus d'approbation. En outre, un mécanisme agréé d'assurance de la qualité du travail d'évaluation des organismes collaborateurs constitue un avantage capital.

6. Echange de comptes rendus d'évaluation

Lorsqu'un laboratoire dépose une demande d'autorisation de mise sur le marché dans plusieurs pays, l'échange des rapports d'évaluation concernant le même produit et le même fabricant peut faciliter la prise de décisions rationnelles à l'échelon national. Ces échanges ne devront avoir lieu qu'avec l'accord du laboratoire intéressé. Des mesures appropriées doivent être prises pour assurer la confidentialité des données.

Deuxième partie. Etudes d'équivalence en vue de l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché

7. Démonstration de l'équivalence

Pour que des médicaments multisources pharmaceutiquement équivalents puissent être considérés comme interchangeables, il faut prouver qu'ils sont équivalents du point de vue thérapeutique. Différentes méthodes peuvent être utilisées à cette fin, notamment:

- des études de biodisponibilité comparative (bioéquivalence) chez l'homme consistant à doser le principe actif ou un ou plusieurs de ses métabolites dans un liquide biologique accessible, comme le plasma, le sang ou l'urine;
- des études pharmacodynamiques comparatives chez l'homme;
- des essais cliniques comparatifs;
- des épreuves de dissolution *in vitro*.

L'applicabilité de ces méthodes sera examinée dans les sections ci-après où l'on trouvera également des conseils pour l'évaluation des études de bioéquivalence. D'autres méthodes ont également été utilisées, comme les études de bioéquivalence chez l'animal, mais elles ne sont pas abordées ici car elles ne sont pas universellement acceptées.

L'acceptation d'une méthode d'essai par un organisme de réglementation pharmaceutique comme preuve d'équivalence entre deux médicaments dépend de nombreux facteurs, notamment des caractéristiques du principe actif et du produit fini, ainsi que de la disponibilité des moyens nécessaires pour mener un type d'étude particulier. Quand un médicament se retrouve à des concentrations significatives dans un liquide biologique accessible comme le plasma, les études de bioéquivalence sont jugées préférables. Lorsque la concentration n'est pas mesurable, il peut être nécessaire d'avoir recours à des épreuves cliniques ou à des études de pharmacodynamique comparatives. Des épreuves *in vitro*, s'appuyant de préférence sur une corrélation *in vitro/in vivo* bien établie, peuvent parfois donner certaines indications sur l'équivalence de deux médicaments (voir section 13).

D'autres critères permettant de savoir s'il y a lieu d'effectuer des études d'équivalence sont exposés dans les deux sections 8 et 9 ci-après.

8. Cas où des études d'équivalence ne sont pas nécessaires

Aucune documentation particulière n'est nécessaire pour démontrer l'équivalence de médicaments multisources appartenant aux catégories suivantes:

a) médicaments destinés à être administrés par voie parentérale (intraveineuse, intramusculaire, sous-cutanée, intrathécale, etc.) sous forme de

solutions aqueuses contenant le ou les mêmes principes actifs à la même concentration et les mêmes excipients à des concentrations comparables;

b) médicaments en solution pour administration par voie orale, contenant le même principe actif à la même concentration et ne contenant aucun excipient ayant ou pouvant avoir un effet sur le transit gastro-intestinal ou l'absorption du principe actif;

c) gaz médicaux;

d) produits en poudre devant servir à reconstituer une solution répondant aux critères *a)* ou *b)* ci-dessus;

e) médicaments auriculaires ou ophtalmiques en solution aqueuse contenant le ou les mêmes principes actifs à la même concentration et essentiellement les mêmes excipients à des concentrations comparables;

f) médicaments à usage topique en solution aqueuse contenant le ou les mêmes principes actifs à la même concentration et essentiellement les mêmes excipients à des concentrations comparables;

g) médicaments pour inhalation ou pulvérisation nasale en solution aqueuse, conçus pour être administrés sans dispositif particulier ou avec un dispositif essentiellement identique, et contenant le ou les mêmes principes actifs à la même concentration et essentiellement les mêmes excipients à des concentrations comparables. Des épreuves *in vitro* spéciales peuvent être exigées pour démontrer que les dispositifs employés pour l'administration de ces médicaments ont des performances comparables.

Dans les cas *e)*, *f)* et *g)*, il incombe au demandeur de démontrer que les excipients utilisés dans son produit sont essentiellement les mêmes que ceux du médicament de référence et que les concentrations sont comparables. Si le demandeur ne peut fournir ce type d'information pour le médicament de référence et si l'organisme de réglementation n'a pas accès à ces données, il faudra procéder à des études *in vivo*.

9. Cas où des études d'équivalence sont nécessaires et type d'étude requis

Sauf dans les cas mentionnés à la section 8, il est recommandé que les autorités d'homologation exigent une preuve d'équivalence consistant à comparer le produit faisant l'objet de la demande au médicament de référence. Les études doivent être effectuées sur la formulation destinée à être commercialisée (voir aussi septième partie).

Etudes *in vivo*

Pour certains médicaments et certaines formes galéniques, les preuves d'équivalence *in vivo,* qu'il s'agisse d'une étude de bioéquivalence, d'une étude de pharmacodynamique clinique comparative ou d'un essai clinique

comparatif, sont considérées comme particulièrement importantes. On peut citer comme exemples:

a) les produits à libération immédiate administrés par voie orale dotés d'une action systémique, lorsqu'un ou plusieurs des critères suivants s'appliquent:
   i) médicaments indiqués pour un état grave nécessitant une efficacité thérapeutique garantie;
   ii) plage thérapeutique étroite ou faible marge de sécurité; courbe dose-réponse très inclinée;
   iii) pharmacocinétique compliquée par une absorption ou un intervalle d'absorption variable ou par une absorption incomplète; pharmacocinétique non linéaire; élimination présystémique ou métabolisme élevé ($\geqslant$ 70%) lors du premier passage;
   iv) propriétés physico-chimiques défavorables, par exemple: faible solubilité, instabilité, modifications métastables, faible perméabilité, etc.;
   v) problèmes de biodisponibilité constatés avec le médicament en cause ou des médicaments similaires par leur structure chimique ou leur formulation;
   vi) proportion élevée des excipients par rapport aux principes actifs;
b) les produits à action systémique destinés à être administrés par une voie autre que la voie orale ou la voie parentérale (dispositifs transdermiques, suppositoires, etc.);
c) les produits à libération continue et autres types de produits à libération modifiée destinés à agir par absorption systémique;
d) les associations en proportions fixes *(4)* ayant une action systémique;
e) les produits à action non systémique ne se présentant pas sous forme de solutions (pour administration orale, nasale, oculaire, dermique, rectale, vaginale, etc.). Le concept de bioéquivalence ne convient pas à ces produits dont l'équivalence doit être démontrée par des études cliniques ou pharmacodynamiques comparatives. Toutefois, cela n'exclut pas, le cas échéant, la nécessité de mesurer la concentration du médicament dans l'organisme pour vérifier l'absence d'absorption partielle non désirée.

Pour les quatre premiers types de médicaments, la mesure des concentrations plasmatiques en fonction du temps (bioéquivalence) suffit normalement à établir l'efficacité et l'innocuité. Pour le dernier type, comme on vient de le dire, le concept de bioéquivalence ne convient pas et l'équivalence ne peut être prouvée que par des études cliniques ou pharmacodynamiques comparatives.

Etudes *in vitro*

Pour certains médicaments et certaines formes galéniques (voir section 13), l'équivalence peut être démontrée par une épreuve de dissolution *in vitro*.

Cette méthode peut être considérée comme acceptable dans les cas suivants:

a) médicaments pour lesquels des études *in vivo* ne sont pas exigées (voir ci-dessus);
b) différents dosages d'une même formulation produite par le même fabricant dans le même établissement, lorsque:
— la composition qualitative des différents dosages est essentiellement la même;
— le rapport entre principes actifs et excipients est essentiellement le même pour tous les dosages ou, dans le cas des faibles dosages, lorsque le rapport entre les quantités des différents excipients est le même;
— une étude d'équivalence appropriée a été effectuée sur au moins un dosage de la formulation (en général le dosage le plus élevé, à moins qu'un dosage plus faible n'ait été choisi pour des raisons de sécurité); et
— dans les cas de médicaments à action systémique, des études ont montré que la pharmacocinétique était linéaire sur toute la plage thérapeutique.

Les présentes lignes directrices concernent principalement les conditions d'homologation des médicaments multisources. Il faut cependant noter que les épreuves de dissolution *in vitro* peuvent aussi servir à confirmer que des changements mineurs survenus dans la formulation ou la fabrication après homologation n'ont pas modifié les caractéristiques de qualité et de performance du produit (voir sixième partie).

Troisième partie. Epreuves d'équivalence

Les études de bioéquivalence, les études pharmacodynamiques et les essais cliniques doivent être conduits en respectant les dispositions et conditions applicables aux essais cliniques, telles qu'elles figurent dans les lignes directrices relatives aux bonnes pratiques cliniques pour l'essai des médicaments (*5*) (voir encadré), aux BPF (*2*) et aux bonnes pratiques de laboratoire (BPL) (*6*).

1. Dispositions et conditions préalables à un essai clinique

1.1 Justification de l'essai

Il importe que toute personne préparant l'essai d'un médicament chez l'homme considère attentivement les objectifs spécifiques, les problèmes et le rapport risques/avantages de l'essai en question et s'assure que les options choisies sont parfaitement justifiées des points de vue scientifique et éthique.

1.2 Principes éthiques

Toute recherche portant sur des sujets humains doit être menée conformément aux principes éthiques figurant dans la version la plus récente de la Déclaration d'Helsinki. Trois principes éthiques de base doivent être respectés, à savoir la justice, le respect de la personne et l'effet bénéfique (maximum d'avantages pour un minimum d'inconvénients et de dommages) ou l'absence d'effet nuisible, tels qu'ils sont définis dans la dernière version des Lignes directrices internationales relatives aux aspects éthiques de la recherche biomédicale sur des sujets humains[1], ou dans la législation et les règlements du pays où est menée la recherche, si ceux-ci offrent une plus grande protection aux sujets participants. Ces principes doivent être parfaitement connus et respectés par tous ceux qui participent à la conduite d'essais cliniques.

1.3 Documentation concernant le produit expérimental

Des études précliniques apportant des preuves suffisantes de l'innocuité potentielle d'un médicament pour l'usage expérimental envisagé constituent une condition préalable à tout essai clinique. Les informations sur le procédé de fabrication et les résultats d'essais effectués sur le produit doivent établir qu'il présente la qualité voulue pour l'usage envisagé. Les données pharmaceutiques, précliniques et cliniques doivent être adaptées à la phase de l'essai. L'importance de la documentation est fonction de l'échelle et de la longueur de l'essai. En outre, la compilation des informations relatives à l'innocuité et à l'efficacité du produit expérimental, recueillies lors d'essais cliniques précédents ou des essais en cours, est indispensable pour la planification et la conduite des essais ultérieurs.

1.4 Investigateur et lieu(x) des essais

Tous les investigateurs doivent posséder les connaissances, les qualifications et la compétence nécessaires pour entreprendre l'étude proposée. Avant celle-ci, le ou les investigateurs et le promoteur doivent se mettre d'accord sur le protocole, les modes opératoires normalisés, les procédures de surveillance et d'audit de l'essai, ainsi que sur la répartition des responsabilités. Le lieu de l'essai doit permettre d'effectuer celui-ci dans des conditions de sécurité et d'efficacité.

---

[1] Ces lignes directrices sont mises à jour régulièrement par le Conseil des Organisations internationales des Sciences médicales (CIOMS).

1.5 Dispositions réglementaires

Les pays où se déroulent des essais cliniques doivent disposer d'une réglementation pour la conduite de ces études. L'accord préalable entre le promoteur et le ou les investigateurs doit désigner les parties chargées d'assurer le respect des différentes réglementations applicables (demande d'homologation ou notification à l'autorité compétente, modifications du protocole d'essai, compte rendu des événements et réactions indésirables, notifications au comité d'éthique, etc.). Toutes les parties intervenant dans un essai clinique doivent se conformer intégralement à la réglementation ou aux dispositions nationales en vigueur. Dans les pays où la réglementation est inexistante ou incomplète, l'autorité gouvernementale compétente peut décider que les présentes lignes directrices ou une partie de celles-ci constitueront la base sur laquelle seront menés les essais cliniques. L'utilisation de ces lignes directrices ne doit pas empêcher leur éventuelle adaptation dans le cadre de la réglementation ou de la législation nationale. D'autre part, elles ne doivent pas remplacer les dispositions nationales en vigueur lorsque ces dernières sont plus rigoureuses.

2. Protocole

Les essais cliniques doivent être menés conformément à un protocole écrit, approuvé et signé par l'investigateur et le promoteur. Toute modification ultérieure doit être approuvée et signée dans les mêmes conditions par l'investigateur et le promoteur et jointe au protocole sous la forme d'un amendement.

Le protocole, ses appendices et la documentation connexe doivent définir le but de l'essai et les procédures à utiliser, les raisons pour lesquelles l'essai doit être entrepris sur des sujets humains, la nature et la gravité des risques connus, les groupes au sein desquels il est proposé de choisir les sujets et les moyens prévus pour s'assurer que ceux-ci seront suffisamment informés avant de donner leur consentement.

Le protocole, ses appendices et la documentation connexe doivent être évalués des points de vue scientifique et éthique par un ou plusieurs (si la législation et la réglementation locale l'exigent) organismes convenablement constitués, indépendants du ou des investigateurs et du promoteur (commission interne, comité d'évaluation par les pairs, comité d'éthique, organisme de réglementation pharmaceutique, etc.).

Pour plus de renseignements, voir les lignes directrices relatives aux bonnes pratiques cliniques pour l'essai des médicaments (*5*), dont est extrait le texte ci-dessus.

10. Etudes de bioéquivalence chez l'homme

Les études de bioéquivalence sont destinées à comparer le comportement *in vivo* d'un médicament multisources à celui du médicament de référence. Souvent, le produit à évaluer et le produit de référence sont administrés successivement à des volontaires avec un intervalle approprié entre les deux. Cet intervalle est choisi de façon à assurer l'élimination complète du médicament administré lors du premier traitement avant l'administration du second traitement. Des échantillons de sang et/ou d'urine sont prélevés juste avant l'administration et à intervalles convenables par la suite, en vue du dosage du principe actif et/ou d'un ou plusieurs métabolites. Le profil de ces concentrations en fonction du temps chez chaque sujet de l'étude donne une indication sur la façon dont la substance est libérée par le produit à évaluer et le produit de référence et sur son absorption dans l'organisme. Pour comparer les deux produits, on trace les courbes de concentration dans le sang (y compris le plasma ou le sérum) et/ou l'urine, et on calcule certains paramètres de bioéquivalence, comme la surface sous la courbe (AUC) et la concentration maximale. Les résultats obtenus pour chaque sujet sont soumis à une analyse statistique. Cette approche générale est exposée plus en détail dans les paragraphes qui suivent.

Sujets

Choix des sujets

La population des sujets retenus pour une étude de bioéquivalence doit être aussi homogène que possible. Ces études sont donc généralement effectuées sur des volontaires en bonne santé afin de limiter les causes de variabilité étrangères aux médicaments testés. Des critères précis d'inclusion/exclusion doivent être établis. Si possible, on choisira des sujets des deux sexes; toutefois, les risques pour les femmes devront être examinés au cas par cas; celles-ci devront éventuellement être prévenues des risques pour le fœtus en cas de grossesse. Les sujets doivent normalement être âgés de 18 à 55 ans et leur poids doit être compris dans la fourchette normale pour leur âge, selon les tables reconnues. Ils doivent de préférence être non-fumeurs et ne pas avoir d'antécédents d'alcoolisme ou de consommation de drogues. Si des fumeurs sont inclus dans une étude, ils doivent être identifiés en tant que tels. Les volontaires doivent être soumis à des tests de laboratoire, à une anamnèse et à un examen physique pour vérifier leur aptitude. Au besoin, des examens spéciaux seront pratiqués avant et pendant l'étude en fonction de la pharmacologie du médicament soumis à l'essai.

Si l'étude de bioéquivalence vise à répondre à des questions spécifiques (par exemple, à démontrer la bioéquivalence dans une population particulière) les critères de sélection devront être adaptés en conséquence.

Génotype/phénotype

Pour des raisons de sécurité, il peut être envisagé d'établir le phénotype et/ou le génotype du sujet.

Malades ou volontaires sains

Si le principe actif a des effets indésirables connus et si les effets pharmacologiques ou les risques sont jugés inacceptables pour des volontaires sains, il peut être nécessaire d'utiliser des malades sous traitement. Le promoteur de l'étude doit expliquer les raisons de ce choix.

Suivi des sujets pendant l'étude

La santé des volontaires doit être surveillée tout au long de l'étude, de façon à pouvoir noter la survenue d'effets secondaires, d'une toxicité ou d'une maladie intercurrente et de prendre les mesures appropriées. Le contrôle de la santé des sujets avant, pendant et après l'étude doit être placé sous la responsabilité d'un médecin qualifié autorisé à exercer sur le territoire où a lieu l'étude.

Conception

Conception générale de l'étude

L'étude doit être conçue de façon à réduire la variabilité chez un même sujet ou entre sujets et à éviter les résultats biaisés. La normalisation des conditions (exercice, régime, absorption de liquides, posture, réduction de la consommation d'alcool, de caféine, de certains jus de fruits et d'autres médicaments avant et pendant l'étude) est importante pour réduire autant que possible la variabilité de tous les facteurs excepté ceux concernant le médicament étudié.

Une étude croisée avec répartition aléatoire des volontaires dans chaque groupe constitue la méthode de choix. Toutefois, la conception de l'étude dépendra du type de médicament; dans certains cas, d'autres modèles peuvent être préférables, par exemple pour les médicaments aux propriétés très variables ou dont la demi-vie biologique est longue. Dans les études croisées, il est habituel de ménager une période d'élimination au moins égale à cinq fois la demi-vie de la substance dominante entre l'administration du produit à évaluer et celle du produit de référence, mais il peut être nécessaire de prolonger cette période s'il se forme des métabolites actifs ayant une demi-vie plus longue ou dans d'autres circonstances particulières.

Les conditions d'administration du produit doivent être normalisées: les prises doivent avoir lieu à heure fixe, avec un volume de liquide défini (souvent 150 ml) et à jeun.

Paramètres à évaluer

Dans les études de biodisponibilité, on détermine le plus souvent la vitesse et le taux d'absorption en examinant la forme de la courbe de concentration

dans le plasma et la surface sous cette courbe, ou le profil de l'excrétion rénale cumulative et la vitesse d'excrétion. L'horaire des prélèvements ou les intervalles entre ceux-ci doivent être choisis de façon à pouvoir définir correctement le profil de la concentration en fonction du temps et calculer les paramètres pertinents. Les paramètres de biodisponibilité désirés, comme AUC_∞, AUC_t, C_{max}, t_{max}, Ae_∞ Ae_t, dAe/dt ou tout autre paramètre nécessaire (voir appendice 2) sont calculés à partir des résultats bruts. La méthode de calcul des valeurs de AUC doit être spécifiée. AUC_∞ C_{max} sont considérés comme les paramètres les plus intéressants du point de vue de la bioéquivalence. Pour la mesure de l'excrétion urinaire, les paramètres correspondants sont Ae_∞ et dAe/dt_{max}. Pour obtenir des informations complémentaires, il est possible de calculer $t_{1/2}$ et MRT. Pour les études à l'équilibre, on peut calculer AUC_T et le pourcentage de fluctuation entre les maxima et les minima de concentration. L'utilisation exclusive de paramètres modélisés n'est pas recommandée à moins que le modèle pharmacocinétique n'ait été validé pour le principe actif et les produits finis.

Considérations supplémentaires applicables aux médicaments complexes

Lorsqu'un médicament risque d'avoir des effets pharmacologiques inacceptables chez des volontaires (par exemple des effets secondaires graves), ou s'il s'agit d'un médicament toxique, particulièrement actif ou devant être administré à dose élevée, il peut être nécessaire de procéder à des études croisées, ou parfois à des études en parallèle, sur des malades.

Pour les médicaments dont la demi-vie biologique est longue, il peut être nécessaire d'effectuer une étude sur des groupes parallèles ou avec des doses multiples ou d'utiliser la technique de troncature de la surface sous la courbe (AUC_t). La surface tronquée doit couvrir la phase d'absorption.

Les médicaments qui passent rapidement dans la circulation générale peuvent nécessiter le prélèvement d'un plus grand nombre d'échantillons au voisinage de t_{max}.

Des études multidoses peuvent être utiles pour évaluer la bioéquivalence dans les cas suivants:

— médicaments à cinétique non linéaire (notamment en cas de saturation de la liaison avec les protéines plasmatiques);
— sensibilité insuffisante de la méthode de dosage pour couvrir une partie suffisamment importante de AUC_∞;
— associations de plusieurs médicaments si les concentrations plasmatiques de chacun d'eux sont très différentes;
— préparations à libération contrôlée;
— médicaments aux caractéristiques très variables.

Nombre de sujets

Le nombre de sujets nécessaire pour une bonne étude de bioéquivalence dépend de la variance des paramètres primaires à étudier (déterminée lors d'une expérience pilote, à partir d'études antérieures ou à partir de la littérature), du niveau de signifiance souhaité et de l'écart acceptable par rapport au médicament de référence du point de vue de la bioéquivalence, de la sécurité et de l'efficacité. Ce nombre doit être calculé à l'aide de méthodes appropriées (voir p. 92); normalement, il ne devrait pas être inférieur à 12. Dans la plupart des cas, il faudra réunir 18 à 24 sujets (*7-9*). Le nombre de sujets recrutés doit toujours être justifié.

Produits soumis à l'étude

Les échantillons d'un médicament soumis à une étude de bioéquivalence aux fins d'homologation doivent être identiques au produit dont la commercialisation est projetée. Outre la composition et les caractéristiques de qualité (y compris la stabilité), il faut donc que les méthodes de fabrication soient identiques à celles qui seront appliquées lors de la production normale.

L'idéal serait que les échantillons soient prélevés sur des lots produits à l'échelle industrielle. Si cela n'est pas possible, des lots de production pilote ou à petite échelle peuvent être utilisés à condition que leur taille ne soit pas inférieure à 10% de celle des lots normaux de production.

Il est recommandé que l'activité et les caractéristiques de dissolution *in vitro* du produit à évaluer et du produit de référence soient déterminées avant de procéder à l'étude d'équivalence. La teneur en principe(s) actif(s) des deux produits ne devrait pas différer de plus de 5%. Si l'activité du produit de référence s'écarte de plus de 5% de la quantité déclarée (100%), cette différence peut être prise en compte par la suite pour normaliser les résultats de certains paramètres de biodisponibilité en fonction de la dose, de façon à faciliter les comparaisons entre le produit à évaluer et le produit de référence.

Etude des métabolites

L'utilisation des données relatives aux métabolites dans les études de bioéquivalence exige des précautions. En général, la bioéquivalence sera déterminée en mesurant la concentration de la substance pharmacologiquement active, et éventuellement de ses métabolites actifs. Si la substance active ne peut être dosée, on pourra utiliser un produit de biotransformation important. Si la substance administrée est un précurseur de médicament, cette méthode est la seule utilisable. Lorsque la mesure porte sur le taux d'excrétion urinaire, le produit dosé doit représenter une fraction importante de la dose. Si le dosage d'un métabolite actif important est généralement acceptable, le dosage d'un métabolite inactif ne peut que rarement se justifier.

Dosage des différents isomères des substances chirales

Actuellement, on considère que les dosages non sélectifs du point de vue stéréochimique sont acceptables pour les études de bioéquivalence. Dans certaines circonstances, il peut cependant être nécessaire d'adopter une méthode permettant de distinguer les énantiomères d'une substance chirale.

Validation des méthodes d'analyse

Toutes les méthodes d'analyse doivent être bien caractérisées, parfaitement validées et documentées. Elles doivent répondre aux normes pertinentes de spécificité, d'exactitude, de sensibilité et de précision. La connaissance de la stabilité de la substance active et/ou de ses produits de biotransformation dans l'échantillon est indispensable pour obtenir des résultats fiables (*10*). Il est à noter que:

— la validation comporte des étapes se situant avant et pendant l'étude;
— la validation doit tenir compte des objectifs de l'essai;
— la plage d'étalonnage doit être appropriée aux échantillons soumis à l'étude;
— si une méthode doit être utilisée dans plusieurs laboratoires, elle doit être validée dans chacun d'eux et la comparabilité inter-laboratoires doit être établie;
— une méthode qui n'est pas utilisée régulièrement doit être revalidée en tant que de besoin pour prouver que l'analyse est conduite conformément aux procédures validées à l'origine. La revalidation doit faire l'objet d'une documentation, généralement sous forme d'appendice au compte rendu de l'étude;
— il est fortement déconseillé d'utiliser deux ou plusieurs méthodes dans le cadre d'une même étude pour doser des échantillons de composition analogue dans la même plage de concentration;
— si l'on doit comparer des études différentes et si les échantillons analysés dans le cadre de ces études l'ont été par des méthodes différentes appliquées à la même plage de concentration et à la même matrice, ces méthodes doivent être mutuellement validées.

Les résultats de la validation doivent être consignés.

Echantillons de réserve

Des échantillons suffisants de chaque lot des médicaments utilisés pour l'étude, avec leurs caractéristiques et le résultat des analyses effectuées, doivent être conservés pour référence dans des conditions appropriées, conformément à la réglementation nationale. Les autorités compétentes peuvent demander que ces échantillons de réserve leur soient remis pour une nouvelle vérification des produits.

Analyse statistique et critères d'acceptation

Considérations générales

Lors de l'évaluation de la bioéquivalence, le principal souci doit être de limiter à une valeur jugée acceptable par les autorités de réglementation le risque (α) de conclure à tort que deux médicaments sont équivalents.

Les méthodes statistiques qui ont actuellement la préférence sont la méthode des deux tests unilatéraux (*11*) et le calcul d'un intervalle de confiance paramétrique ou non paramétrique à 100 (1-2α)% pour le quotient μ_T/μ_R du produit à évaluer et du produit de référence. La valeur de α est fixée à 5%, ce qui, dans le cas d'une étude paramétrique, conduit à l'intervalle de confiance à 90% le plus étroit (classique) fondé sur une analyse de la variance ou, dans le cas d'une étude non paramétrique, aux intervalles de confiance à 90% (*12,13*).

Les méthodes statistiques doivent être spécifiées avant le début de la collecte des données (voir appendice 3). Elles doivent aboutir à un arbre de décision symétrique en ce qui concerne les deux formulations (autrement dit, la décision doit être la même, que la nouvelle formulation soit comparée au produit de référence ou vice versa)

Les concentrations et les quantités relatives aux concentrations, par exemple AUC et C_{max}, doivent être analysées après transformation logarithmique; en revanche, t_{max} n'est généralement pas soumis à une telle transformation avant analyse.

Pour t_{max}, les statistiques descriptives doivent normalement être indiquées. Si t_{max} est soumis à une analyse statistique, celle-ci doit être fondée sur des méthodes non paramétriques. D'autres paramètres peuvent aussi être évalués par des méthodes non paramétriques, auquel cas on donnera des statistiques descriptives qui n'impliquent aucune hypothèse spécifique concernant la distribution, par exemple des médianes au lieu des moyennes.

Les hypothèses qui sous-tendent la conception de l'étude ou l'analyse doivent être examinées, de même que la possibilité de différentes variantes de formulation. Ces recherches doivent porter notamment sur les effets périodiques, les effets séquentiels ou reportés et l'homogénéité de la variance.

L'impact des observations anormales sur les conclusions doit également être examiné et il faut rechercher les causes médicales ou pharmacocinétiques de ces observations.

Plages d'acceptation

En ce qui concerne AUC, l'intervalle de confiance à 90% doit généralement être compris dans la plage d'acceptation de 80 à 125%. Pour les médicaments dont la plage thérapeutique est particulièrement étroite, la plage d'acceptation de AUC peut être plus faible et cette décision doit être justifiée cliniquement.

Dans bien des cas, C_{max} n'est pas un très bon indicateur du taux d'absorption, mais aucun autre paramètre fondé sur la concentration ne

semble présenter des avantages déterminants. La plage d'acceptation de C_{max} peut être plus large que celle de AUC (voir appendice 3).

Compte rendu des résultats

Le compte rendu d'une étude de bioéquivalence doit comporter une documentation complète sur le protocole, la conduite de l'étude et son évaluation, conformément aux bonnes pratiques cliniques (BPC) pour l'essai des médicaments (5). Les différentes sections du rapport doivent être signées par le ou les responsables de l'étude. Les noms et qualités des responsables, le lieu de l'étude et les dates entre lesquelles elle s'est déroulée doivent être indiqués. Le nom et les numéros de lots des médicaments utilisés ainsi que la composition du ou des produits évalués doivent être précisés. Le rapport de validation des méthodes analytiques doit être joint au compte rendu. Les résultats des essais de dissolution *in vitro* doivent être fournis. En outre, le demandeur doit soumettre une déclaration signée confirmant que le produit évalué est identique à celui dont l'homologation est demandée.

Tous les résultats doivent être présentés clairement. La méthode de calcul des paramètres utilisés (par exemple AUC) à partir des données brutes doit être indiquée. Toute suppression de données doit être justifiée. Si les résultats sont calculés à l'aide de modèles pharmacocinétiques, le choix du modèle et de la méthode de calcul doit être justifié. Pour le tracé des courbes de concentration plasmatique en fonction du temps, on utilisera une échelle linéaire/linéaire. Il est également possible d'utiliser une échelle semi-logarithmique. Toutes les données individuelles et les résultats correspondants doivent être indiqués, y compris pour les sujets n'ayant pas participé à l'étude jusqu'à son terme. Les abandons en cours d'étude doivent être signalés et pris en compte. Les résultats des essais effectués sur des échantillons représentatifs doivent être inclus.

Le rapport statistique doit être suffisamment détaillé pour qu'il soit possible de répéter au besoin les analyses statistiques. Si les méthodes statistiques appliquées s'écartent de celles qui sont spécifiées dans le protocole d'essai, les raisons de cet écart doivent être indiquées.

11. Etudes pharmacodynamiques

Des mesures pharmacodynamiques effectuées chez des volontaires sains ou des patients peuvent être utilisées pour établir l'équivalence de deux médicaments. C'est le cas par exemple si le médicament ou/et ses métabolites dans le plasma ou l'urine ne peuvent être dosés avec une exactitude et une sensibilité suffisantes. En outre, des études pharmacodynamiques chez l'homme sont nécessaires si la mesure de la concentration du médicament ne peut être utilisée pour démontrer son efficacité et son

innocuité, par exemple pour les médicaments à usage topique qui ne sont pas destinés à être absorbés dans la circulation générale.

Si l'on a recours à des études de pharmacodynamique, elles doivent être menées dans des conditions aussi rigoureusement contrôlées que des études de bioéquivalence, dans le respect des bonnes pratiques cliniques (BPC) pour l'essai des médicaments (5).

Lors de la planification, de la conduite et de l'évaluation des résultats d'une étude destinée à démontrer l'équivalence de deux médicaments par la mesure de leurs effets pharmacodynamiques, les conditions ci-après doivent être respectées.

— la réponse mesurée doit être un effet pharmacologique ou thérapeutique en rapport avec l'efficacité et/ou la sécurité revendiquée;
— la méthodologie doit être validée du point de vue de la précision, de l'exactitude, de la reproductibilité et de la spécificité;
— ni le produit à évaluer, ni le produit de référence ne doivent produire une réponse maximale lors de l'étude, car il risque d'être impossible d'établir une différence entre des formulations administrées à des doses qui provoquent un effet maximal ou quasi maximal; il peut être nécessaire de prévoir l'étude des relations dose-réponse dès la conception du protocole;
— la réponse doit être mesurée de façon quantitative en opérant en double aveugle et pouvoir être enregistrée de façon répétitive à l'aide d'un appareil approprié, de façon à fournir un enregistrement des événements pharmacodynamiques qui seront utilisés comme substituts des concentrations plasmatiques. Lorsque de telles mesures sont impraticables, il est possible d'utiliser des enregistrements sur des échelles analogiques visuelles. Si les données se limitent à des mesures qualitatives (par catégorie), il faudra appliquer des méthodes d'analyse statistique spéciales appropriées;
— les sujets ne répondant pas au traitement doivent être exclus de l'étude par un dépistage préalable. Les critères utilisés pour distinguer les sujets ne répondant pas au traitement doivent être indiqués dans le protocole;
— lorsqu'un effet placebo important est susceptible de se produire, il doit en être tenu compte dans la conception de l'étude, par exemple en prévoyant une troisième phase de traitement avec un placebo;
— la pathologie sous-jacente et l'évolution naturelle de l'affection doivent être prises en compte lors de la conception de l'étude et des informations doivent être fournies sur la reproductibilité des conditions de base initiales;
— s'il n'est pas possible d'effectuer une étude croisée, on aura recours à la méthode des groupes parallèles.

Dans les études où il est possible d'enregistrer des variables continues, l'évolution de l'intensité de l'effet du médicament au cours du temps peut être décrite de la même façon que si l'on mesurait les concentrations plasmatiques et il est possible de calculer des paramètres décrivant la

surface sous la courbe représentant l'effet en fonction du temps, la réponse maximale et le moment où elle se produit.

Les méthodes statistiques pour l'évaluation des résultats du traitement sont, en principe, les mêmes que celles qui ont été décrites pour les études de bioéquivalence. Toutefois, il faut faire une correction pour tenir compte de la non-linéarité potentielle de la relation entre la dose et la surface sous la courbe représentant l'effet en fonction du temps. Cette correction sera effectuée sur la base des résultats d'une étude du rapport dose-réponse. Il faut cependant noter que la plage d'acceptation conventionnelle adoptée pour l'évaluation de la bioéquivalence ne convient pas, car elle est généralement trop large; la plage retenue doit donc être définie au cas par cas et décrite dans le protocole.

12. Essais cliniques

Pour certains médicaments et certaines formes galéniques (voir p. 84), les données sur la concentration plasmatique en fonction du temps ne permettent pas d'évaluer l'équivalence de deux formulations. Si les études de pharmacodynamique peuvent parfois servir à établir l'équivalence (voir section 11), dans d'autres cas ce type d'étude ne peut être effectué faute de paramètres pharmacodynamiques significatifs mesurables et il faut avoir recours à des essais cliniques comparatifs. Les principes statistiques applicables à ces essais sont les mêmes que pour les études de bioéquivalence. Le nombre de patients à inclure dans l'étude dépendra de la variabilité des paramètres cibles et de la plage d'acceptation. Il est généralement beaucoup plus grand que pour les études de bioéquivalence.

Les méthodes à utiliser pour établir l'équivalence entre médicaments à l'aide d'un essai clinique fondé sur un critère thérapeutique n'ont pas encore été étudiées de façon aussi approfondie que pour les essais de bioéquivalence. Toutefois, les éléments suivants sont importants et doivent être définis dans le protocole:

a) paramètres cibles; ce sont généralement des effets cliniques pertinents, à partir desquels on pourra déterminer l'intensité de la réponse et éventuellement le moment de son apparition;

b) plage d'acceptation; elle doit être définie au cas par cas en prenant en considération les conditions cliniques particulières, par exemple l'évolution naturelle de la maladie, l'efficacité des traitements disponibles et le paramètre cible choisi. Contrairement à ce qui se passe pour les études de bioéquivalence (où l'on applique un intervalle d'acceptation conventionnel), la plage d'acceptation pour les essais cliniques ne peut être fondée sur un consensus général couvrant toutes les classes et indications thérapeutiques;

c) méthode statistique utilisée; elle est fondée sur le calcul de l'intervalle de confiance, le principal souci étant de s'assurer que le produit à évaluer

n'est pas «trop» inférieur au produit de référence. Il peut donc être indiqué d'appliquer un intervalle de confiance unilatéral (pour l'efficacité et/ou l'innocuité). Les intervalles de confiance peuvent être calculés à l'aide de méthodes paramétriques ou non paramétriques.

Le cas échéant, un traitement par placebo doit être prévu dans l'étude, et il peut être indiqué dans certains cas d'inclure des critères de sécurité pour l'évaluation comparative finale.

13. Dissolution *in vitro*

Des études comparatives de dissolution *in vitro* peuvent être utiles pour démontrer l'équivalence de deux médicaments multisources. Toutefois, étant donné que cette méthode de démonstration de l'équivalence souffre de nombreuses limitations, il est recommandé de l'utiliser le moins possible. La dissolution *in vitro* ne peut être utilisée comme seule preuve d'équivalence pour les médicaments et les formes galéniques énumérées aux pages 82–84, alinéas *a)* à *e)* et doit être réservée aux médicaments qui se dissolvent rapidement.[1] Lorsque la dissolution du produit à évaluer et du produit de référence est suffisamment rapide (par exemple > 80% en 15 minutes), leur équivalence *in vivo* peut être supposée. L'approbation de préparations multisources au vu des résultats d'épreuves de dissolution *in vitro* comparatives devrait s'appuyer sur les profils de dissolution plutôt que sur des épreuves comportant une mesure unique, comme celles qui sont décrites dans les différentes pharmacopées et d'autres publications. Il est recommandé d'effectuer l'épreuve dans des conditions différentes et dans des milieux de dissolution pertinents du point de vue physiologique.

Quatrième partie. Epreuves de dissolution *in vitro* pour la mise au point et le contrôle de la qualité des produits

Les épreuves de dissolution *in vitro* sont utiles pour la mise au point des produits et pour vérifier l'uniformité du procédé de fabrication d'un lot à

---

[1] Lorsqu'une substance ou une préparation pharmaceutique ne se dissout pas suffisamment rapidement, comme il est indiqué ci-dessus, la dissolution *in vitro* peut néanmoins être utilisée pour démontrer l'équivalence à condition d'employer une méthodologie correctement validée assurant la corrélation *in vitro/in vivo*. Une telle méthodologie devrait être fondée sur l'application de spécifications et de méthodes statistiques définissant l'absence d'équivalence. Pour cela il pourra être nécessaire de préparer des formulations présentant des caractéristiques de comportement *in vivo* différentes grâce auxquelles il sera possible de mettre au point des épreuves de dissolution *in vitro* sélectives utilisables dans les études d'équivalence. Toutefois, compte tenu de ces exigences supplémentaires, il peut être préférable d'avoir recours à une épreuve classique de bioéquivalence *in vivo*, comme il est indiqué à la section 7.

l'autre après la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché. Elles servent aussi à vérifier que la vitesse de libération du principe actif reste constante au cours du stockage. Elles sont également utiles pour contrôler différentes caractéristiques de la préparation, notamment:

— la distribution de la taille des particules, l'état d'hydratation, la forme cristalline et d'autres propriétés des principes actifs à l'état solide;
— les propriétés mécaniques de la préparation elle-même (teneur en eau, résistance à l'écrasement des comprimés, intégrité de l'enveloppe des gélules et de l'enrobage des comprimés, etc.).

Lorsque des épreuves de dissolution *in vitro* sont utilisées pour le contrôle de la qualité, les détails les concernant doivent être présentés dans la documentation accompagnant la demande d'autorisation de mise sur le marché. Les épreuves de dissolution *in vitro* et les spécifications de contrôle de la qualité doivent être fondées soit sur les spécifications appropriées de la pharmacopée, soit sur les caractéristiques *in vitro* des lots d'essai utilisés pour les études d'équivalence. Si un nombre suffisant de lots de validation du procédé à l'échelle industrielle ne sont pas préparés dans la période suivant immédiatement l'approbation, plusieurs lots expérimentaux (de préférence deux ou trois) devront avoir été préparés avant l'approbation selon des méthodes standard, uniformes et bien documentées. La taille de deux de ces lots ne devra pas être inférieure à 100 000 unités ni à 10% de la taille des lots de production prévus. Si un troisième lot est préparé, il pourra être plus petit (par exemple 25 000 unités). Si des lots plus petits sont utilisés, une justification devra être fournie Ces lots expérimentaux seront utilisés pour effectuer à la fois les études de dissolution et les épreuves d'équivalence. Les conditions et les milieux de dissolution devront être pertinents du point de vue physiologique. Lors du choix des méthodes d'essai à utiliser, il est recommandé de commencer par les méthodes classiques de la pharmacopée (appareil à palette ou à panier) et d'essayer d'autres méthodes (appareil à flux continu, etc.) si les premières ne sont pas suffisamment sélectives. Il est recommandé d'établir des profils de dissolution, même lorsqu'il est possible d'utiliser une méthode de la pharmacopée comportant une mesure unique. Dans le cas des produits à libération immédiate, une épreuve de dissolution à mesure unique peut être utilisée aux fins de contrôle de la qualité. Les spécifications relatives à la dissolution des lots ultérieurs seront fondées sur les résultats des épreuves effectuées sur les lots expérimentaux. Il est incontestable que les résultats des essais de dissolution seront plus significatifs si l'on peut démontrer par des études *in vivo* qu'ils sont capables de refléter des changements importants dans la formulation et/ou le procédé de fabrication, mais les modalités pratiques de cette démonstration font encore l'objet de discussions. Il n'est pas recommandé d'élargir les spécifications de dissolution en se fondant sur le comportement des lots expérimentaux au-delà du point où on ne peut plus

admettre l'équivalence entre le produit utilisé dans l'étude et les lots de production ultérieurs.

Les données ci-après doivent être enregistrées et figurer dans la documentation accompagnant la demande d'autorisation de mise sur le marché:

a) résultats des essais comparatifs de dissolution du produit à évaluer et du produit de référence à des intervalles appropriés, déterminés en fonction des caractéristiques du produit et des conditions faisant l'objet de l'étude (ce qui suppose normalement au moins trois prélèvements successifs);

b) pour chaque prélèvement, les données observées, les valeurs individuelles, l'intervalle dans lequel elles se situent et le cœfficient de variation (écart type relatif).

Cinquième partie. Différences de biodisponibilité importantes du point de vue clinique conduisant au refus d'homologation du produit

Une nouvelle formulation dont la biodisponibilité, comparée à celle d'un médicament existant, se situe en dehors de la plage d'acceptation est, par définition, non interchangeable. L'autorisation de mise sur le marché d'une formulation dont la biodisponibilité est inférieure peut être refusée pour des raisons d'efficacité. Inversement, l'autorisation de mise sur le marché d'une formulation présentant une biodisponibilité supérieure peut être refusée pour des raisons de sécurité. Il existe alors deux possibilités:

1. La préparation présentant une biodisponibilité supérieure pourrait être reformulée de façon à être bioéquivalente au produit existant et être alors acceptée comme interchangeable avec celui-ci. Cette solution n'est peut-être pas idéale, car les préparations présentant une faible biodisponibilité tendent à avoir des performances irrégulières.
2. La teneur en principe actif pourrait être réduite pour tenir compte de la meilleure biodisponibilité et le produit ainsi modifié pourrait être accepté en tant que nouvelle préparation améliorée, mais une telle décision devrait être justifiée par des essais cliniques. Un tel produit ne pourrait être considéré comme interchangeable avec le produit existant, mais il deviendrait normalement le produit de référence pour de futurs produits interchangeables. Le nom du nouveau produit devrait être choisi de façon à éviter toute confusion avec le ou les produits approuvés antérieurement.

Sixième partie. Etudes nécessaires en cas de modification des conditions de fabrication après la mise sur le marché

Des essais *in vitro* et/ou *in vivo* approfondis pourront être demandés pour tous les médicaments en cas de modifications postérieures à l'autorisation de mise sur le marché. Ces modifications peuvent porter notamment sur: i) la formulation; ii) le lieu de fabrication; iii) le procédé de fabrication; iv) le matériel de fabrication. Le type et l'ampleur des nouveaux essais demandés seront fonction de l'importance des changements. En cas de changement majeur, le produit pourra être considéré comme un nouveau médicament par les autorités nationales de réglementation.

Septième partie. Choix du médicament de référence

Normalement, le médicament de référence le plus logique pour les médicaments génériques qui lui sont apparentés sera le médicament innovant, car en général sa qualité aura été bien évaluée et son efficacité et son innocuité établies avec certitude par des essais cliniques et des contrôles post-commercialisation. Toutefois, il n'existe actuellement aucun accord mondial sur le choix du médicament de référence. Ce choix est fait au niveau national par les autorités de réglementation pharmaceutique. Le plus souvent, c'est le produit occupant la position dominante sur le marché ou celui qui a été approuvé le premier. Il peut donc exister des différences significatives entre les médicaments de référence adoptés dans un pays ou dans un autre.

Etant donné cette situation, il faudrait envisager la possibilité d'établir des médicaments de référence sur une base mondiale. Des organismes représentatifs de l'industrie pharmaceutique et des autres parties intéressées devraient être invités à collaborer à l'élaboration, au maintien et à l'acceptation internationale d'un système d'étalons de référence internationaux pour les médicaments présentant des caractéristiques définies de qualité et de biodisponibilité.

Auteurs

Les présentes lignes directrices ont été élaborées lors de trois réunions organisées par la Division de la Gestion et des Politiques pharmaceutiques, Organisation mondiale de la Santé, Genève, les 18 et 19 février 1993, du 23 au 27 août 1993 et du 23 au 26 août 1994. Ont participé à ces réunions:

Professeur J.-M. Aiache, Université de Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France

Dr Andayaningsih, Ministère de la Santé, Jakarta, Indonésie

Dr N. Aoyagi, Institut national des sciences de la santé, Tokyo, Japon

Dr E. Beyssac, Université de Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France

Professeur D. Birkett, Centre médical Flinders, Bedford Park, Australie

Dr D. Blois, Fédération internationale de l'Industrie du Médicament (FIIM), Genève, Suisse

Professeur H. Blume, Fédération internationale pharmaceutique (FIP), Eschborn, Allemagne

Professeur A. Bondani, Direction générale du contrôle des ressources pour la santé, Mexico, Mexique

Mlle M. Cone, Fédération internationale de l'Industrie du Médicament (FIIM), Genève, Suisse

M. M. N. Dauramanzi, Conseil de contrôle des médicaments, Harare, Zimbabwe

M. T Fushimi, Ministère de la Santé et des Affaires sociales, Tokyo, Japon

Professeur U. Gundert-Remy (Président), Division de pharmacologie clinique, Université de Göttingen, Göttingen, Allemagne

Dr C. G. Guyer, Food and Drug Administration, Rockville, MD, Etats-Unis d'Amérique

Professeur F. D. Juma, Université de Nairobi, Nairobi, Kenya

Professeur G. Kreutz, Institut fédéral des médicaments et des dispositifs médicaux, Berlin, Allemagne

Dr L. Lacy, Fédération internationale de l'Industrie du Médicament (FIIM), Genève, Suisse

Dr I. J. McGilveray, Direction générale des médicaments, Ottawa, Canada

Dr O. Morin, Fédération internationale de l'industrie du Médicament (FIIM), Genève, Suisse

Dr R. Nedich, Generic Pharmaceutical Industry Association, Washington, DC, Etats Unis d'Amérique

Dr A. Njikerk, Association européenne des médicaments génériques, Bruxelles, Belgique

Dr H. P. Osterwald, Association européenne des médicaments génériques, Bruxelles, Belgique

Professeur T. L. Paál, Institut national de pharmacie, Budapest, Hongrie

Dr R. N. Patnaik, Food and Drug Administration, Rockville, MD, Etats-Unis d'Amérique

Dr J. M. Peón, Direction générale du contrôle des ressources pour la santé, Mexico, Mexique

Mme M.-C. Pickaert Fédération internationale de l'industrie du Médicament (FIIM), Genève, Suisse

Professeur L. Ra«go, Agence nationale des médicaments, Tartu, Estonie

Dr B. Rosenkranz, Fédération internationale de l'industrie du Médicament (FIIM), Genève, Suisse

Dr H. Scheinin, Hôpital central universitaire de Turku, Turku, Finlande

M. N. Uemura, Ministère de la Santé, Tokyo, Japon

Professeur B. Vrhovac, Ecole de médecine de l'hôpital universitaire, Zagreb, Croatie

Dr R. L. Williams, Food and Drug Administration, Rockville, MD, Etats-Unis d'Amérique

Secrétariat (OMS, Genève, Suisse)

Dr J. F. Dunne, Directeur, Division de la Gestion et des Politiques pharmaceutiques

Dr J. Idänpään-Heikkilä, Directeur associé, Division de la Gestion et des Politiques pharmaceutiques

Références

1. Annexe 1 C, article 39, In: *Accord de Marrakech établissant l'Organisation mondiale du Commerce.* Marrakech, GATT, 1994.

2. Bonnes pratiques de fabrication des produits pharmaceutiques. In: *Comité OMS d'experts des spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques. Trente-deuxième rapport.* Genève, Organisation mondiale de la Santé,1992:15-86 (OMS, Série de Rapports techniques, N° 823).

3. *Comité OMS d'experts des spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques. Trente-et-unième rapport.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1990:68-85 (OMS, Série de Rapports techniques, N° 790).

4. *L'utilisation des médicaments essentiels. Liste modèle des médicaments essentiels (septième liste). Cinquième rapport du Comité OMS d'experts.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1992:62-82 (OMS, Série de Rapports techniques, N° 825).

5. Lignes directrices relatives aux bonnes pratiques cliniques (BPC) pour l'essai des médicaments. In: *L'utilisation des médicaments essentiels. Sixième rapport du Comité OMS d'experts.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1995:107-149 (OMS, Série de Rapports techniques, N° 850).

6. Règles de bonne pratique dans les laboratoires nationaux de contrôle des médicaments. In: *Comité OMS d'experts des spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques. Trentième rapport.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1987:21-37 (OMS, Série de Rapports techniques N° 748).

7. Diletti E., Hauschke D., Steinijans V. W. Sample size détermination for bioequivalence assessment by means of confidence intervals. *International journal of clinical pharmacology therapy and toxicology*, 1991, **29:**1-8.

8. Hauschke D. et al Sample size determination for bioequivalence assessment using a multiplicative model. *Journal of pharmacokinetics and biopharmaceutics*, 1992, **20:**559-563.

9. Phillips K. E. Power of two one-sided tests procedure in bioequivalence. *Journal of pharmacokinetics and biopharmaceutics*, 1990, **18**:137-144.

10. Conference report on analytical methods validation: bioavailability, bioequivalence and pharmacokinetic studies. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1992, **81**:309-312.

11. Schuirmann D. J. A comparison of the two one-sided tests procedure and the power approach for assessing, the equivalence of average bioavailability. *Journal of pharmacokinetics and biopharmaceutics*, 1987, **15**:657-680.

12. Hauschke D. et al. A distribution-free procedure for the statistical analysis of bioequivalence studies. *International journal of clinical pharmacology therapy and toxicology*, 1990, **28**:72-78.

13. Hollander M., Wolfe D. A. *Nonparametric statistical methods.* New York, John Wiley, 1973:35-38.

Appendice 1. Exemples de réglementations nationales pour les études d'équivalence *in vivo* de médicaments figurant sur la Liste modèle des médicaments essentiels de l'OMS (Canada, Allemagne et Etats-Unis d'Amérique, décembre 1994)

Généralités

Les études d'équivalence demandées pour un produit pharmaceutique donné diffèrent d'un pays à l'autre. Les exigences nationales en la matière peuvent être fondées sur:

— une étude par cas;
— des critères établis par un Comité consultatif national; ou
— l'application de directives nationales.

La liste des études demandées dans certains pays (tableau 1), n'est présentée qu'à titre d'exemple et ne constitue pas une recommandation officielle.

Cette liste a été établie à partir de la Liste modèle OMS des Médicaments essentiels (*1*), mais elle ne comprend que les médicaments pour lesquels des études *in vivo* sont exigées en raison de la nature de la forme galénique. Certaines formes galéniques, comme les solutions buvables ou injectables, ont donc été omises étant donné qu'aucun des trois pays cités n'a jugé utile de demander des études de bioéquivalence à leur sujet.

Exemples de décisions ou de critères retenus par les autorités nationales

Canada

Actuellement, la bioéquivalence d'un médicament doit être démontrée lorsqu'on estime que celui-ci n'a pas été commercialisé au Canada depuis

suffisamment de temps et en quantité suffisante pour établir son innocuité et son efficacité (nouveaux médicaments). La bioéquivalence peut être démontrée par des études comparatives de bioéquivalence, ou par des essais cliniques comportant, le cas échéant, des modèles de substitution acceptables. Des critères scientifiques, analogues à ceux de la Communauté européenne et de l'Australie, ont été établis pour décider dans quels cas la bioéquivalence de médicaments qui ne sont pas considérés comme des nouveaux médicaments doit être démontrée *in vivo*.

Allemagne

Depuis quelques années, la décision de demander une étude comparative de biodisponibilité/bioéquivalence avant d'accorder l'autorisation de mise sur le marché est prise par le Comité consultatif national qui s'appuie pour cela sur les données publiées concernant le principe actif et la forme pharmaceutique sous laquelle il se présente, ainsi que sur l'utilisation d'un algorithme. L'algorithme, les critères de décision et les décisions elles-mêmes sont publiés dans le Registre fédéral allemand. Dans certaines circonstances, l'autorité de réglementation prend des décisions au cas par cas.

Etats-Unis d'Amérique

Les médicaments introduits aux Etats-Unis avant 1938 ne nécessitent pas d'autorisation de mise sur le marché, de sorte qu'aucune étude d'équivalence *in vivo* n'est demandée. La majorité des préparations pharmaceutiques, autres que les solutions, approuvées entre 1938 et 1962, et dont on estime qu'elles peuvent présenter des problèmes de biodisponibilité, nécessitent des études d'équivalence *in vivo*. En général, les préparations pharmaceutiques approuvées depuis 1962, à l'exception des solutions, nécessitent aussi des études d'équivalence.

Tableau 1. Exemples d'études d'équivalence demandées dans certains pays[1]

Substance	Forme pharmaceutique	Canada	Allemagne	Etats-Unis
acétazolamide	comprimé, 250 mg	+b	+b	+b
acétylsalicylique, acide	suppositoire, 50-150 mg	?	+b	-
	comprimé, 100-500 mg	-	+b	-
albendazole	comprimé, 200 mg	o	+b	o
allopurinol	comprimé, 100 mg	+b	+b	+b

[1] +: études *in vivo* demandées; +b: études de bioéquivalence; +p: études pharmacodynamiques: +c: essais cliniques; -: pas d'études *in vivo* demandées; ?: décision en attente sur le type d'études *in vivo*; o: pas de renseignements, pas de décision définitive ou produit non disponible sur le marché national, Voir aussi p. 84-96.

Tableau 1 (suite)

Substance	Forme pharmaceutique	Canada	Allemagne	Etats-Unis
aluminium, hydroxyde	suspension buvable, 320 mg/5ml	-	+p	-
	comprimé, 500 mg	-	+p	-
amiloride, chlorhydrate	comprimé, 5 mg	+b	-	+b
aminobenzoïque, acide	crème	?	+p+c	-
	gel	?	+p+c	-
	lotion	?	+p+c	-
aminophyline	comprimé, 100 mg, 200 mg	?	o	+b
amitriptyline, chlorhydrate	comprimé, 25 mg	?	+b	+b
amoxicilline	gélule, 250 mg, 500 mg	+b	+b	+b
	poudre pour suspension buvable, 125 mg/5 ml	+b	+b	+b
	comprimé, 250 mg, 500 mg	+b	+b	+b
argent, nitrate	solution (collyre), 1%	o	+p+c	-
ascorbique, acide	comprimé, 50 mg	-	?	-
aténolol	comprimé, 50 mg, 100 mg	+b	-	+b
atropine, sulfate	solution (collyre), 0,1%, 0,5%, 1%	o	+c	-
	comprimé, 1 mg	o	?	o
azathioprine	comprimé, 50 mg	+b	+b	+b
bacitracine zinc	pommade, 500 UI + néomycine sulfate, 5 mg/g	o	+c	-
béclométasone, dipropionate	inhalation, 50 µg/dose	?	+p+c	+P
benzathine benzylpénicilline	poudre pour préparations injectables, 1,44 g de benzylpénicilline (=2,4 millions UI) en flacon de 5 ml	o	-	+b
benznidazole	comprimé, 100 mg	o	+b	o
benzoïque, acide	crème, 6% + acide salicylique 3%	-	+p+c	o
	pommade, 6% + acide salicylique 3%	-	+p+c	o

Tableau 1 (suite)

Substance	Forme pharmaceutique	Canada	Allemagne	Etats-Unis
benzoyle, peroxyde	crème, 5%	-	+p+c	-
	lotion, 5%	-	+p+c	-
benzyle, benzoate	lotion, 25%	-	+p+c	o
bétaméthasone, valérate	crème, 0,1% de bétaméthasone	+p	+p+c	+p
	pommade, 0,1% de bétaméthasone	+p	+p+c	+p
bipéridène, chlorhydrate	comprimé, 2 mg	+b	+b	+b
calamine	lotion	-	+p+c	-
calcium, folinate	comprimé, 15 mg	+b	o	+b
captopril	comprimé, 25 mg	+b	-	+b
carbamazépine	comprimé, 100 mg, 200 mg	+b	+b	+b
carbidopa	comprimé, 10 mg+lévodopa, 100 mg,	+b	+b	+b
	25 mg + lévodopa, 250 mg	+b	+b	+b
chloramphénicol	gélule, 250 mg	?	+b	+b
chloramphénicol, palmitate	suspension buvable, 150 mg de chloramphénicol/5ml	?	+b	+b
chloramphénicol, succinate sodique	suspension huileuse, injection 0,5 g de chloramphénicol/ml en ampoule de 2 ml	o	+b	o
chloroquine, chlorydrate	solution injectable, 40 mg de chloroquine/ml en ampoule de 5 ml	o	-	-
choloroquine, phosphate	comprimé, 150 mg de chloroquine	o	+b	o
chloroquine, sulfate	comprimé, 150 mg de cloroquine	o	+b	o
chlorphénamine, hydrogénomaléate	comprimé, 4 mg	-	?	-
chlorpomazine chlorhydrate	comprimé, 100 mg	?	+b	+b
ciclosporine	gélule, 25 mg	+b	+b	+b
cimétidine	comprimé, 200 mg	+b	-	+b

Tableau 1 (suite)

Substance	Forme pharmaceutique	Canada	Allemagne	Etats-Unis
ciprofloxacine, chlorhydrate	comprimé, 250 mg de ciprofloxacine	+b	+b	+b
clofazimine	gélule, 50 mg, 100 mg	o	+b	+b
clomifène, citrate	comprimé, 50 mg	+b	+b	+b
clomipramine, chlorhydrate	gélule, 10 mg, 25 mg	+b	o	+b
cloxacilline sodique	gélule, 500 mg de cloxacilline	?	+b	+b
codéine, phosphate	comprimé, 10 mg, 30 mg	o	-	-
colchicine	comprimé, 500 µg	?	+b	-
cyclophosphamide	comprimé, 25 mg	+b	+b	+b
dapsone	comprimé, 50 mg, 100 mg	?	+b	+b
desmopressine, acétate	pulvérisation nasale, 10 µg/dose	+b+p	+p+c	?
dexaméthasone	comprimé, 500 µg, 4 mg	?	?	+b
dextran-fer	solution injectable, 50 mg de Fe/ml, en ampoule de 2 ml	+c	-	+b+p
diazépam	comprimé sécable, 2 mg, 5 mg	+b	-	+b
diéthylcarbamazine, dihydrogénocitrate	comprimé, 50 mg	o	+b	+b
digitoxine	comprimé, 50 µg,100 µg	?	+b	-
digoxine	comprimé, 62,5 µg, 250 µg	?	+b	-
diloxanide, furoate	comprimé, 500 µg	o	+b	o
dimercaprol	injection huileuse, 50 mg/ml en ampoule de 2 ml	+b+c	+b[1]	-
dioxybenzone	crème lotion gel	? ? ?	+p+c +p+c +p+c	o o o
dithranol	pommade, 0,1-2%	-	+p+c	-
doxycycline, hyclate	gélule, 100 mg de doxycycline comprimé, 100 mg de doxycycline	+b +b	+b +b	+b +b

[1] Préparation retard pour injection.

Tableau 1 (suite)

Substance	Forme pharmaceutique	Canada	Allemagne	Etats-Unis
ergocalciférol	gélule, 1,25 mg (50 000 UI)	o	+b	-
	comprimé,1,25 mg (50 000 UI)	o	+b	-
ergométrine, hydrogénomaléate	comprimé, 200 µg	?	+b	-
ergotamine, tartrate	comprimé, 2 mg	o	+b	-
érythromycine, éthylsuccinate	gélule, 250 mg d'érythromycine	?	+b	+b
	poudre pour suspension buvable, 125 mg d'érythromycine	?	+b	+b
	comprimé, 250 mg d'érythromycine	?	+b	+b
érythromycine, stéarate	gélule, 250 mg d'érythromycine	?	+b	+b
	poudre pour suspension buvable, 125 mg d'érythromycine	?	+b	+b
	comprimé, 250 mg d'érythromycine	?	+b	+b
éthambutol, chlorhydrate	comprimé, 100-400 mg	+b	+b	+b
éthinylestradiol	comprimé, 50 µg	+b	+b	+b
	comprimé, 30 µg + lévonorgestrel 150 µg,	+b	+b	+b
	comprimé, 50 µg + lévonorgestrel, 250 µg	+b	+b	+b
	comprimé, 35 µg + noréthistérone, 1,0 mg	+b	+b	+b
éthosuximide	gélule, 250 mg	?	+b	+b
étoposide	gélule,100 mg	+b	+b	+b
ferreux, sulfate	comprimé, 60 mg de Fe	-	o	-
	comprimé, 60 mg de Fe + acide folique, 250 µg	-	o	-
flucytosine	gélule, 250 mg	+b	+b	+b
fludrocortisone, acétate	comprimé, 100 µg	+b	+b	+b
fluorouracil	pommade, 5%	+c	+p+c	?
fluphénazine, décanoate	solution injectable, 25 mg en ampoule de 1 ml	?	+b[1]	-

[1] Préparation retard pour injection.

Tableau 1 (suite)

Substance	Forme pharmaceutique	Canada	Allemagne	Etats-Unis
fluphénazine, énantate	solution injectable, 25 mg en ampoule de 1 ml	?	+b[1]	-
folique, acide	comprimé, 5 mg, 1 mg	+b	+b	-
	comprimé, 250 µg + sulfate ferreux, 60 mg de Fe	-	+b	-
furosémide	comprimé, 40 mg	+b	+b	+b
gentamicine, sulfate	solution (collyre), 0,3%	+c	+p+c	-
glycéryle, trinitrate	comprimé (sublingual), 500 µg	?	+b	-
griséofulvine	gélule, 125 mg, 250 mg	?	+b	+b
	comprimé, 125 mg, 250 mg	?	+b	+b
halopéridol	comprimé, 2 mg, 5 mg	+b	-	+b
hydralazine, chlorhydrate	comprimé, 25 mg, 50 mg	o	+b	-
hydrochlorothiazide	comprimé, 25 mg, 50 mg	?	-	+b
hydrocortisone, acétate	crème, 1%	o	+p+c	-
	pommade, 1%	o	+p+c	-
	suppositoire, 25 mg	o	+p+c	?
ibuprofène	comprimé, 200 mg	+b	-	+b
idoxuridine	pommade ophtalmique, 0,2%	o	+p+c	+c
	solution (collyre) 0,1 %	o	-	-
indométacine	gélule, 25 mg	+b	-	+b
	comprimé, 25 mg	+b	-	o
insuline:				
insuline soluble	solution injectable, 40 UI/ml en flacon de 10 ml	+b	-	+b+p
	80 UI/ml en flacon de 10 ml	+b	-	+b+p
	100 UI/ml en flacon de 10 ml	+b	-	+b+p
insuline zinc en suspension	solution injectable, 40 UI d'insuline/ml en flacon de 10 ml	+b	o	+b+p
	80 UI d'insuline/ml en flacon de 10 ml	+b	o	+b+p
insuline d'action intermédiaire	100 UI d'insuline/ml en flacon de 10 ml	+b	-	+b+p

[1] Préparation retard pour injection.

Tableau 1 (suite)

Substance	Forme pharmaceutique	Canada	Allemagne	Etats-Unis
isophane insuline	solution injectable,			
	40 UI d'insuline/ml en flacon de 10 ml	+b	+b	+b+p
	80 UI d'insuline/ml en flacon de 10 ml	+b	+b	+b+p
	100 UI d'insuline/ml en flacon de 10 ml	+b	+b	+b+p
iodée, huile	gélule, 200 mg	?	○	○
iopanoïque, acide	comprimé, 500 mg	○	○	–
isoniazide	comprimé, 100–300 mg	+b	+b	–
	comprimé, 100mg + rifampicine, 150 mg	○	+b	+b
	comprimé, 150 mg + rifampicine, 300 mg	○	+b	+b
	comprimé, 100 mg + thioacétazone, 50 mg	○	+b	○
	comprimé, 300 mg + thioacétazone, 150 mg		+b	○
isosorbide, dinitrate	comprimé sublingual, 5 mg	+b	+b	+b
ivermectine	comprimé sécable, 6 mg	○	+b	○
kétoconazole	suspension buvable, 100 mg/5 ml	+b	+b	+b
	comprimé, 200 mg	+b	+b	+b
lévamisole, chlorhydrate	comprimé, 50 mg, 150 mg	+b	+b	+b
lévodopa	comprimé, 100 mg + carbidopa, 10 mg	+b	+b	+b
	250 mg + carbidopa, 25 mg	+b	+b	+b
lévonorgestrel	comprimé, 150 µg + éthinylestradiol, 30 µg	+b	+b	+b
	comprimé, 250 µg + éthinylestradiol, 50 µg	+b	+b	+b
lévothyroxine sodique	comprimé, 50 µg,100 µg	?	+b	–
lithium, carbonate	gélule, 300 mg	+b	+b	+b
	comprimé, 300 mg	+b	+b	+b
mébendazole	comprimé à mâcher, 100 mg	+b	+b	+b+c

Tableau 1 (suite)

Substance	Forme pharmaceutique	Canada	Allemagne	Etats-Unis
médroxypro-gestérone, acétate (retard)	solution injectable, 150 mg/ml en flacon de 1 ml	?	+b	+b
	50 mg/ml en flacon de 3 ml	?	+b	+b
méfloquine, chlorhydrate	comprimé, 250 mg	+b	+b	+b
mercaptopurine	comprimé, 50 mg	+c+b	+b	+b
méthionine (DL-)	comprimé, 250 mg	?	?	-
méthotrexate sodique	comprimé, 2,5 mg de méthotrexate	+b+c	+b	+b
méthyldopa	comprimé, 250 mg,	?	+b	+b
métoclopramide, chlorhydrate	comprimé,10 mg de métoclopramide	+b	-	+b
métrifonate	comprimé, 100 mg	o	+b	o
métronidazole	suppositoire, 500 mg, 1g	o	+b	o
	comprimé, 200-500 mg	+b	+b	+b
métronidazole, benzoate	suspension buvable, 200 mg de métronidazole/5 ml	o	+b	o
mexénone	crème	o	+p+c	o
	lotion	o	+p+c	o
	gel	o	+p+c	o
miconazole nitrate	crème, 2%	+c	+p+c	+c
	pommade, 2%	+c	+p+c	+c
morphine sulfate	comprimé, 10 mg	o	+b	-
nalidixique, acide	comprimé, 500 mg	+b	+b	+b
néomycine, sulfate	pommade, 5 mg + bacitracine zinc, 500 UI/g	o	+p+c	-
néostigmine, bromure	comprimé, 15 mg	?	?	-
niclosamide	comprimé à mâcher, 500 mg	o	+b	+b
nicotinamide	comprimé, 50 mg	-	?	-
nifédipine	gélule, 10 mg	+b	+b	+b
	comprimé, 10 mg	+b	+b	o
nifurtimox	comprimé, 30 mg, 120 mg, 250 mg	o	+b	o

Tableau 1 (suite)

Substance	Forme pharmaceutique	Canada	Allemagne	Etats-Unis
nitrofurantoïne	comprimé, 100 mg	?	+b	+b
noréthistérone	comprimé, 350 µg, 5 mg	+b	+b	o
	comprimé, 1,0 mg + ethinylestradiol, 35 µg	+b	+b	o
noréthistérone énantate	solution huileuse, 200 mg/ml en ampoule de 1 ml	?	+b	o
nystatine	tablette, 100 000 UI	+	?	+b
	comprimé, 100 000 UI, 500 000 UI	o	-	-
oxamniquine	gélule, 250 mg	o	+b	+b
oxybenzone	crème	-	+p+c	+c
	gel	-	+p+c	+c
	lotion	-	+p+c	+c
paracétamol	suppositoire, 100 mg	+b	-	c
	comprimé, 100-500 mg	-	-	c
pénicillamine	gélule, 250 mg	+b	-	+b
	comprimé, 250 mg	+b	-	+b
perméthrine	lotion, 1%	-	+p+c	+c
péthidine, chlorhydrate	comprimé, 50 mg, 100 mg	o	+b	-
phénobarbital	comprimé, 15-100 mg	-	o	-
phénoxyméthyl-pénicilline potassique	poudre pour suspension buvable 250 mg de phénoxyméthylpénicilline/5ml	o	+b	+b
	comprimé, 250 mg de phénoxyméthylpénicilline	?	+b	+b
phénytoïne sodique	gélule, 25 mg, 100 mg	+b	+b	+b
	comprimé, 25 mg, 100 mg	+b	+b	o
phytoménadione	comprimé, 10 mg	+b	o	+b
pilocarpine, chlorhydrate	solution (collyre), 2%, 4%	c	+p+c	-
pilocarpine, nitrate	solution (collyre), 2%, 4%	o	+p+c	o
pipérazine, adipate	comprimé, 500 mg d'hydrate de pipérazine	-	o	o

Tableau 1 (suite)

Substance	Forme pharmaceutique	Canada	Allemagne	Etats-Unis
pipérazine, citrate	comprimé, 500 mg d'hydrate de pipérazine	–	o	+b
podophylle, résine	solution, topique, 10-25%	o	+p+c	–
potassium, iodure	comprimé, 60 mg	–	–	–
praziquantel	comprimé, 150 mg, 600 mg	o	+b	+b
prednisolone	solution (collyre), 0,5% comprimé, 1 mg, 5 mg	o ?	+p+c +b	o +b
primaquine, diphosphate	comprimé, 7,5 mg de primaquine, 15 mg de primaquine	?	+b	–
procaïnamide, chlorhydrate	comprimé, 250 mg, 500 mg	+b	+b	+b
procaïne benzylpénicilline	poudre pour préparations injectables, 1 g (=1 million UI), 3 g (=3 millions UI)	? o	– –	+b +b
procarbazine, chlorhydrate	gélule, 50 mg	+c+b	+b	+b
proguanil, chlorhydrate	comprimé, 100 mg	o	+b	o
prométhazine, chlorhydrate	comprimé,10 mg, 25 mg	?	+b	+b
propranolol, chlorhydrate	comprimé,10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg	+b	+b	+b
propyliodone	suspension huileuse, 500–600 mg/ml en ampoule de 20 ml	o	o	–
propylthiouracile	comprimé, 50 mg	?	–	+b
pyrantel, embonate	suspension buvable, 50 mg de pyrantel/ml comprimé à mâcher, 250 mg de pyrantel	o o	+b +b	+b o
pyrazinamide	comprimé, 500 mg	+b	+b	+b
pyridostigmine, bromure	comprimé, 60 mg	+b	?	+b
pyridoxine, chlorhydrate	comprimé, 25 mg	–	?	–

Tableau 1 (suite)

Substance	Forme pharmaceutique	Canada	Allemagne	Etats-Unis
pyriméthamine	comprimé, 25 mg + sulfadoxine, 500 mg	+b	+b	+b
quinidine, sulfate	comprimé, 200 mg	?	+b	+b
quinine, bisulfate	comprimé, 300 mg de quinine	+b	+b	-
quinine, sulfate	comprimé, 300 mg de quinine	?	+b	-
réserpine	comprimé,100 µg, 250 µg	?	+b	+b
rétinol, palmitate	gélule, 200 000 UI (110 mg) de rétinol	-	?	c
	comprimé dragéifié, 100 00 UI de rétinol	-	?	c
riboflavine	comprimé, 5 mg	-	?	-
rifampicine	gélule, 150 mg, 300 mg	+b	+b	+b
	comprimé, 150 mg, 300 mg	+b	+b	+b
	comprimé, 150 mg + isoniazide, 100 mg	c	+b	+b
	300 mg + isoniazide, 150 mg	c	+b	+b
salbutamol sulfate	solution pour inhalation (aérosol), 100 µg de salbutamol par dose	?,+p	+p+c	+p
	solution pour nébuliseur, 5 mg/ml	?,+p	+p+c	-
	comprimé, 2 mg, 4 mg de salbutamol	+b	+b	+b
salicylique, acide	crème, 3% + acide benzoïque, 6%	-	+p+c	c
	pommade, 3% + acide benzoïque, 6%	-	+p+c	-
	solution topique, 5%	-	+p+c	c
sulfadiazine argentique	crème,1% en conditionnement de 500 g	+c	+p+c	+c
sodium, cromoglicate	solution pour inhalation, 20 mg/dose	?ou+c	+p+c	+p+c
sodium, fluorure	comprimé, 500 µg	-	-	-
sodium, valproate	comprimé gastro-résistant, 200 mg, 500 mg	+b	+b	+b
spironolactone	comprimé, 25 mg	+b	+b	+b

Tableau 1 (suite)

Substance	Forme pharmaceutique	Canada	Allemagne	Etats-Unis
sulfadimidine	comprimé, 500 mg	o	+b	o
sulfadoxine	comprimé, 500 mg + pyriméthamine, 25 mg	+b	+b	+b
sulfaméthoxazole	suspension buvable, 200 mg+ triméthoprime, 40 mg/5 ml	+b	+b	+b
	comprimé, 100 mg + triméthoprime, 20 mg	+b	+b	+b
	400 mg+ triméthoprime, 80 mg	+b	+b	+b
sulfasalazine	comprimé, 500 mg	+b	+b	+b
tamoxifène, citrate	comprimé,10 mg de tamoxifène, 20 mg de tamoxifène	+b	+b	+b
testostérone, énantate	solution injectable, 200 mg en ampoule de 1 ml	?	+b	-
tétracaïne, chlorhydrate	solution (collyre), 0,5%	o	+p+c	-
tétracycline, chlorhydrate	gélule, 250 mg	?	+b	+b
	comprimé, 250 mg	?	+b	+b
	pommade ophtalmique, 1%	?	+p+c	-
thiamine, chlorhydrate	comprimé, 50 mg	-	?	-
thioacétazone	comprimé, 50 mg + isoniazide, 100 mg	o	+b	o
	150 mg+ isoniazide, 300 mg	o	+b	o
tolbutamide	comprimé, 500 mg	+b	+b	+b
triméthoprime	suspension buvable, 40 mg + sulfaméthoxazole, 200 mg/5 ml	+b	+b	+b
	comprimé, 100 mg, 200 mg	+b	+b	+b
	comprimé, 20 mg + sulfaméthoxazole, 100 mg	+b	+b	+b
	80 mg + sulfaméthoxazole, 400 mg	+b	+b	+b
tropicamide	solution (collyre), 0,5%	o	+p+c	-
vérapamil chlorhydrate	comprimé, 40 mg, 80 mg	+b	+b	+b

Tableau 1 (suite)

Substance	Forme pharmaceutique	Canada	Allemagne	Etats-Unis
warfarine sodique	comprimé, 1 mg, 2 mg, 5 mg	?	+b	+b
zinc, oxyde	crème	-	+p+c	-
	pommade	-	+p+c	-

Référence

[1] *L'utilisation des médicaments essentiels. Sixième rapport du Comité OMS d'experts.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1995 (OMS, Série de Rapports techniques, N° 850).

Appendice 2. Explication des symboles employés dans la conception des études de bioéquivalence chez l'homme et de quelques abréviations couramment utilisées en pharmacocinétique

C_{max}	Maximum ou pic de concentration du médicament (ou d'un métabolite) dans le plasma, le sérum ou le sang entier.
C_{min}	Concentration plasmatique minimale.
C_{max} relative	Rapport des moyennes géométriques des valeurs de C_{max} pour le produit à évaluer et le produit de référence.
C_{av}	Concentration plasmatique moyenne.
AUC	Surface sous la courbe représentant la concentration du médicament (ou d'un métabolite) dans le plasma (le sérum ou le sang entier) en fonction du temps. Le symbole AUC peut être suivi d'une indication de temps (par exemple AUC_{12} pour la courbe enregistrée entre zéro et 12 heures).
AUC_t	AUC de zéro à la dernière concentration quantifiable.
AUC_∞	AUC de zéro à l'infini, obtenu par extrapolation.
AUC_τ	AUC dans l'intervalle (τ) entre deux prises, à l'équilibre.
AUC relative	Rapport des moyennes géométriques des valeurs de AUC pour le produit à évaluer et le produit de référence.
Ae	Quantité cumulée de la substance initiale (ou d'un métabolite) retrouvée dans l'urine. Le symbole peut être suivi d'une indication de temps (par exemple Ae_{12} pour la quantité retrouvée entre zéro et 12 heures).

Ae_t	*Ae* de zéro à la dernière concentration quantifiable.
Ae_∞	*Ae* de zéro à l'infini, obtenue par extrapolation.
Ae_τ	*Ae* dans l'intervalle entre deux prises à l'équilibre.
dAe/dt	Taux d'excrétion urinaire de la molécule initiale ou d'un métabolite.
t_{max}	Temps au bout duquel C_{max} est observé, mesuré à partir du moment de l'administration.
t_{max}-diff	Différence des moyennes arithmétiques des valeurs de t_{max} pour le produit à évaluer et le produit de référence.
$t1/2$	Demi-vie dans le plasma (le sérum ou le sang entier).
MRT	Durée moyenne de résidence.
μ_T	Biodisponibilité moyenne du produit examiné.
μ_R	Biodisponibilité moyenne du produit de référence.

Appendice 3. Aspects techniques des statistiques en matière de bioéquivalence

Les caractéristiques pharmacocinétiques à évaluer, la procédure employée à cette fin et les normes à respecter doivent être spécifiées préalablement dans le protocole. Un changement ultérieur des méthodes spécifiées pour l'évaluation statistique n'est acceptable que s'il apparaît que l'application du protocole nuirait à la qualité de l'évaluation. Un tel changement doit faire l'objet d'une justification détaillée.

Les données dépendant de la concentration comme AUC et C_{max} doivent subir une transformation logarithmique avant d'être utilisées pour l'analyse statistique, afin de satisfaire l'hypothèse fondamentale de l'analyse de variance selon laquelle les effets auxquels est soumis le modèle doivent s'exercer de façon additive et non multiplicative.

Plage d'acceptation des principales caractéristiques

AUC relative

L'intervalle de confiance à 90% pour cette mesure de la biodisponibilité relative doit être compris dans une plage de bioéquivalence de 80 à 125% (voir p. 92). Si l'intervalle thérapeutique est particulièrement étroit, cette plage d'acceptation pourra être réduite. Une plage d'acceptation plus large peut être admise si les données cliniques le justifient.

C_{max} relative

Cette mesure de la biodisponibilité relative présente une variabilité intrinsèque plus grande que, par exemple, l'AUC relative, de sorte qu'une plage d'acceptation plus large peut être recommandée. La plage utilisée doit être justifiée en tenant compte des aspects sécurité et efficacité.

t_{max}-diff

L'évaluation statistique de t_{max} n'a de sens que si une libération ou une action rapide de la substance présente un intérêt clinique ou si elle apparaît liée à une réduction des effets secondaires. L'intervalle de confiance à 90% non paramétrique de cette mesure de la biodisponibilité relative doit être compris dans une plage d'acceptation justifiée par des arguments cliniques.